

**VERGLEICH DER WIRKUNG VON KALIUM – LACTAT
UND KALIUM–MAGNESIUM–ASPARTAT BEI
STOFFWECHSELVERÄNDERUNGEN WÄHREND
UND NACH OPERATIVEN EINGRIFFEN**

Wolfgang Michalski

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553809_0042

Aus der I. Frauenklinik und Hebammenschule der
Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Josef Zander

VERGLEICH DER WIRKUNG VON KALIUM - LACTAT UND
KALIUM-MAGNESIUM-ASPARTAT BEI STOFFWECHSEL-
VERÄNDERUNGEN WÄHREND UND NACH OPERATIVEN
EINGRIFFEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten
Medizin verfaßt und einer Hohen Medizinischen
Fakultät der Ludwig Maximilians - Universität
zu München

vorgelegt von
Wolfgang M i c h a l s k i
aus
München

München 1973

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Referent: Prof. Dr. med. J. Zander

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 27. März 1973

DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0



MEINEN ELTERN

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	2
II. Fragestellung	8
III. Material und Methodik	12
IV. Messergebnisse	17
V. Diskussion	20
VI. Zusammenfassung	24
VII. Tabellen und graphische Darstellungen	25
VIII. Literaturverzeichnis	44

I. EINLEITUNG

In dieser Arbeit soll die Bedeutung von Kalium-Magnesium-Aspartat zur Verhütung und Behandlung bestimmter Stoffwechselstörungen, die während und durch einen operativen Eingriff ausgelöst und verstärkt werden können, aufgezeigt werden.

Entgleisungen der Regulationsmechanismen des Stoffwechsels sind von dem Ausmaß des Operationstraumas und dem Zustand des Kranken abhängig. Der Organismus ist befähigt, eingetretene Stoffwechseländerungen bis zu einem gewissen Grade selbst zu regulieren. Die bisherigen Maßnahmen sind bei behandlungsbedürftigen Patienten in dieser Phase klinisch aber nicht immer restlos befriedigend, denn oft stellt die nicht gelungene Beseitigung der Stoffwechselentgleisung mit allen ihren pathophysiologischen Folgen die Ursache eines letalen Ausganges dar.

Bei Operationen leidet der Organismus nicht nur an dem Ausmaß der lokalen Zellschädigungen im Operationsgebiet, sondern auch an der durch den Operationsstreß bedingten allgemeinen Schädigung bestimmter Zellstrukturen infolge der Überbelastung der biochemischen und elektrophysiologischen Elementarprozesse. Es kommt zu einem mehr oder weniger massiven Austritt von Enzymen und Biokatalysatoren, von Kalium und Magnesium sowie von Spurenelementen in den Extrazellularraum (EZR) auf-

grund der pathologisch durchlässig gewordenen Zellmembran, die in ihrem Aufbau und in ihrer Funktion unphysiologische Veränderungen erleidet. Die in ihrem funktionellen Aufbau derartig geschädigten Zellen können nicht mehr ihre biochemischen Aufgaben im energieliefernden Abbau der Kohlenhydrate, Proteine und Fette sowie der energieverbrauchenden Synthese körpereigener Baustoffe erfüllen.

Bedeutungsvoll sind vor allem die postoperativen Veränderungen der graduellen Verteilung von Elektrolyten zwischen Extrazellulärraum (EZR) und Intrazellulärraum (IZR) infolge unphysiologischer Permeabilitätsverhältnisse. Die spezielle Elektrolytverteilung im IZR und EZR ist die Voraussetzung für ihre spezifischen Funktionen im biologischen Geschehen des Organismus. Es kommt zu ernsthaften Störungen des Zellstoffwechsels, wenn es nicht gelingt, die physiologische Elektrolytverteilung in diesen Flüssigkeitsräumen aufrechtzuerhalten oder, wenn entgleist, wieder herzustellen, da der intermediäre Stoffwechsel an das Vorhandensein der intrazellulär lokalisierten Effektoren Kalium und Magnesium gebunden ist.

Besonders wichtig sind dabei die Fälle, bei denen - bevor das eigentliche Operationstrauma als Streßfaktor einsetzt - eine Streßlage durch Nahrungskarenz, bei bestehenden homöostatischen Störungen, bei Schmerz oder aus anderen Ursachen bereits eingeleitet wurde, sodaß

das Streßgeschehen der Operation gewissermaßen auf einem höheren Niveau einsetzt.

Hier sollen zunächst die katalytischen Einflüsse des Kaliums und Magnesiums im Zellstoffwechsel kurz beschrieben werden, um die Auswirkungen intrazellulärer Kalium- und Magnesiumverluste zu verdeutlichen. Andererseits werden hierbei auch die therapeutischen Möglichkeiten aufgezeigt, die Aspartate besitzen, an bestimmten Schaltstellen im Stoffwechsel regulierend und effektiv einzugreifen.

Die Tatsache, daß 98 % des gesamten Kaliumbestandes des Körpers im IZR lokalisiert sind (W. Siegenthaler), deutet schon auf seine hier festgesetzten lebenswichtigen Aufgaben hin. Zunächst ist zu beachten, daß durch Kalium, vor allem aber durch Magnesium alle Transphosphorylierungsreaktionen beeinflußt werden, in die ATP verwickelt ist.

Im Kohlenhydratstoffwechsel wurde nachgewiesen, daß Kalium an zwei Stellen in den anaeroben Abbau der Glukose eingreift:

- 1) Kalium aktiviert die Dephosphorylierung der Phosphobrenztraubensäure, wobei die Phosphatgruppe zum Aufbau von ATP benutzt wird.
- 2) Kalium katalysiert die Übertragung von ATP-Phosphatradikalen bei der Bildung von Hexosediphosphat.

Andererseits aktiviert Kalium die Umwandlung von Brenztraubensäure zu Phosphoenolbrenztraubensäure, also zum

Kohlenhydratabbau, unter Mitwirkung des Adenosinphosphatsystems. Faktoren, die die Glykogensynthese fördern, erfordern demnach einen erhöhten Bedarf an Kalium.

Da die mitochondrialen Enzyme, die den energieliefernden Zitronensäurezyklus regeln, in ihrer Funktion an eine ausreichende Kalium-Konzentration gebunden sind, gewinnt der Kaliumbestand der Zelle für den intermediären Stoffwechsel eine entscheidende Rolle, weil dieser Zyklus hier eine zentrale Stellung einnimmt, denn in ihm laufen die Fäden des Protein-, Fett- und Kohlenhydratstoffwechsels zusammen. Das Ausgangsmaterial für den Endabbau in diesem Zyklus stellt die "aktivierte Essigsäure" dar.

Die Einleitung dieses Zyklus erfordert eine Initialzündung, die an den Reaktionspartner für Acetyl-CoA, die Oxalessigsäure, geknüpft ist. Reaktionsprodukt von beiden ist die Zitronensäure, sie gibt dem Zyklus den Namen.

Der Oxalessigsäurepegel wird durch verschiedene Zuflüsse gesteuert und aufrechterhalten, z.B. aus Asparaginsäure durch Transaminierung, die reversibel ist, und aus Brenztraubensäure, von der zwei Wege zur Oxalessigsäure führen. Die Brenztraubensäure ist der wichtigste Metabolit des anaeroben und aeroben Kohlenhydratstoffwechsels.

Da der Kohlenhydratabbau bis zur Brenztraubensäure schon vom Kalium katalytisch beeinflußt wird, muß sich ein intrazellulärer Kalium-Mangel auch auf die Brenztrauben-

säure-Resynthese und somit auf die Bildung von Oxal-essigsäure nachteilig auswirken. Weiter wird unter pathophysiologischen Ereignissen die Oxalessigsäure vermehrt in Asparaginsäure umgewandelt.

Auf die Bedeutung des Magnesiums und Natriums soll hier noch kurz eingegangen werden.

Die Bedeutung von Magnesium bei verschiedenen Stoffwechselvorgängen ist besonders im biochemischen Bereich weitgehend ungeklärt. Es gibt Fermente, die nur in Anwesenheit von Magnesium arbeiten, wie Carboxylasen, nahezu sämtliche Phosphatasen (Karlson 1967) und phosphatübertragende Fermente, ein Gesichtspunkt, der für die spezifische Situation und Energiebildung von Bedeutung ist.

Der gesamte Phosphorstoffwechsel und die energetischen Vorgänge bei der Spaltung von Phosphaten sind an Magnesium gebunden. In den Eiweißstoffwechsel greift Magnesium durch Aktivierung von Peptidasen ein und spielt bei verschiedenen Vorgängen der Energieversorgung im Kohlenhydratstoffwechsel eine große Rolle. Magnesium wird für die Speicherung für Katecholamine im Nebennieren-Mark und für die Freisetzung von Adrenalin benötigt (Simon 1967).

Magnesium zählt zu den "essentiellen" Mineralien, die für den Menschen exogen zugeführt werden müssen und ohne welche menschliches Leben unmöglich ist. Der hohe

quantitative Anteil von Magnesium im Bereich des Nervensystems weist auch dort auf seine Bedeutung hin, zumal sich auch hier bei Mangelercheinungen deutliche Störungen zeigen.

Natrium ist über den ganzen Körper verbreitet. Seine hauptsächlichsten Gegenionen sind Chlorid, in geringer Menge Sulfat, Karbonat und Phosphat, zum Teil auch die freie Carboxylgruppe der Aminosäuren. Zwischen Natrium und Kalium besteht ein bestimmtes Gleichgewicht. Die Natrium-Ionen halten Wasser in den Geweben zurück, das heißt sie wirken quellend, während die Kalium-Ionen die Ausscheidung von Wasser begünstigen. Bei starkem Kochsalz- oder Wasserverlust des Körpers tritt daher Kalium aus den Geweben ins Blut über. Natrium verdrängt das Kalium und umgekehrt das Kalium das Natrium. Für die normale Leistungsfähigkeit des Nerven und des Muskels ist die Gegenwart von Natrium-Ionen unentbehrlich. Natrium-Ionen werden ständig im Harn ausgeschieden, infolgedessen muß auch dieses Mineral mit der Nahrung zugeführt werden.

II. FRAGESTELLUNG

Nach diesen Ausführungen muß der physiologische Effekt im intrazellulären Milieu einer Infusionsbehandlung kritischen Betrachtungen unterzogen werden, vor allem hinsichtlich der intrazellulären Kalium- und Magnesiumverluste. Im EZR kann sich im ersten postoperativen Stadium aufgrund des Einströmens aus dem IZR ein erhöhter Kaliumgehalt bemerkbar machen (siehe später). Doch wird das intrazellulär verlorengegangene Kalium sofort durch die Niere eliminiert, wobei die Kaliumausschwemmung bis auf 150 mval/die erhöht sein kann (Siegenthaler). Die Zelle ist zunächst nicht imstande das Kaliumdefizit auszugleichen, sie verliert die Fähigkeit, Kationen gegen ein Konzentrationsgefälle aufzunehmen und einzubauen.

In diesem Moment erscheint eine Elektrolytsubstitution, wie sie in üblicher Weise vorgenommen wird, sinnlos, denn hierbei werden hauptsächlich die extrazellulären Räume aufgefüllt. Weiter kommt hinzu, daß das Membranpotential der Zelle, bedingt durch das intrazellulär/extrazelluläre Kalium-Konzentrationsgefälle, mit Abnahme dieses Gefälles verringert wird, woraus schließlich eine irreversible Schädigung der Zelle resultiert.

Es müssen also die Kationen in die Zelle zurückgebracht werden und zwar in einer Form, daß sie den extrazellulären Raum und die Ausscheidungsorgane nicht be-

lasten.

Mit dem Kalium-Magnesium-Aspartat hat nun die biochemische Forschung ein Mittel entwickelt, das diesen Forderungen gerecht werden soll. Hier passieren die Kationen die Zellmembran in Form von organischen Komplexverbindungen (Köhler).

Nach Menamy werden bestimmte glukoplastische Aminosäuren mit hoher Affinität zum IZR und Chelatbildungstendenz in der Zelle angereichert. Diese Aminosäuren können als Kationentransporter genützt werden. Das Chelat der Asparaginsäure hat ein ausgesprochen starkes Eindringungsvermögen in die Zellmembran und eine ausgeprägte Chelatbildungstendenz.

Aufgrund der hohen Komplexkonstanten von Asparaginsäure-Chelaten bleiben die Aspartate in der Zelle länger undissoziiert, so werden die an das Anion gebundenen Kationen dem physiologischen Bedarf besser angepaßt. Zur Aufrechterhaltung des intrazellulären Kalium- und Magnesiumbestandes ist ein permanenter transmembraner Transport entgegen dem Konzentrationsgefälle erforderlich, wobei ATP als Energielieferant gilt. In den Aspartaten wird Kalium und Magnesium bereitgestellt, um die ATPase zu aktivieren, die die Funktion des Systems ATP - ADP enzymatisch steuert.

Wesentlich dafür ist eine rasche Resynthese von ATP aus dem Zitronensäurezyklus. Hier sind es nicht nur die enzymaktivierenden Kationen Kalium, Magnesium und Spu-

renelemente, die eine wichtige Rolle im Zitronensäurezyklus spielen, sondern auch die Asparaginsäure als Anion, die zur Oxalessigsäure oxydativ desaminiert wird und so den wichtigsten Reaktionspartner zur Initialzündung für den Ablauf des Energiekreislaufes darstellt.

Die Neubildung von Oxalessigsäure aus der mit den Asparaten zugeführten Asparaginsäure ist also mit einer vermehrten ATP-Synthese gekoppelt, was sich wiederum positiv auf eine Wiederherstellung der geschädigten Strukturelemente der Zellen auswirkt. Nicht zuletzt wird durch eine Querschnittsverbesserung des Zitronensäurezyklus die Anhäufung von Brenztraubensäure und Milchsäure vermieden, das heißt eine azidotische Stoffwechsellage ist mit Kalium-Magnesium-Aspartat therapeutisch ebenfalls leicht zu beeinflussen. Dies ist insofern von Bedeutung, da eine Azidose hohe intrazelluläre Kaliumverluste zur Folge hat.

Kalium-Magnesium-Aspartat soll sich in seiner Wirkung und in seinen therapeutischen Möglichkeiten wesentlich von anderen Elektrolytlösungen unterscheiden.

Versuche an Ratten haben gezeigt (Staib), daß Kalium, als Kalium-Magnesium-Aspartat-Verbindung verabreicht, zur intrazellulären Kalium-Anreicherung führen kann. Es wurde deshalb diese Verbindung zur Behandlung des Kaliumdefizits verwendet.

Im folgenden werden die Ergebnisse von Untersuchungen

an zwei Patientengruppen, die mit Kalium-Magnesium-Aspartat bzw. Kalium-Lactat substituiert wurden, mitgeteilt.

III. MATERIAL UND METHODIK

Insgesamt wurden 15 Kranke untersucht, deren Alter zwischen 23 und 77 Jahren lag. Die Indikation zur Operation lautete fast ausschließlich uterus myomatosus.

Die Operationsdauer betrug im Durchschnitt zwei Stunden.

Von jedem Patienten wurden

- 1) 18 Stunden vor der Operation,
- 2) bei Operationsbeginn,
- 3) bei Operationsende,
- 4) 6 Stunden nach der Operation und
- 5) 24 Stunden nach der Operation

Harn und venöses Blut abgenommen und darin die Konzentration von Kalium, Magnesium und Natrium bestimmt. Gleichzeitig wurden pH-, P_{CO_2} - und Standardbicarbonat-Messungen durchgeführt, um eine Kontrolle über den Säure-Basen-Haushalt zu gewährleisten. Für die intrazelluläre Kalium-, Magnesium- und Natrium-Bestimmung wurde den Kranken vor Eröffnung des Peritonealraumes Muskelgewebe aus dem musculus rectus abdominis entnommen. Eine zweite Gewebsabnahme erfolgte unmittelbar nach Verschuß des Peritoneums.

Vergleichend wurden zwei Gruppen von Patienten gegenübergestellt: Die Gruppe I von 10 Patienten wurde mit

Kalium-Magnesium-Aspartat⁺ (500 ml während der Operation und 1000 ml bis zur 24. Stunde post op.) behandelt, die Gruppe II von 5 Patienten erhielt Kalium-Lactat (50 mval Kalium-Lactat während der Operation und 100 mval bis zur 24. Stunde nach der Operation). Die Applikation erfolgte als intravenöse Dauertropfinfusion.

Kalium und Natrium wurden im Serum und Harn nach den Versuchsvorschriften für das Flammenphotometer Eppendorf bestimmt.

Die Magnesium-Konzentration im Serum, Harn und Gewebe wurden nach der Aufbereitung mit einem Atomabsorptionsspektrophotometer (Perkin-Elmer Mod. 403) bestimmt.

Die Kalium- und Natrium-Konzentration im Gewebe wurde nach der von Staib beschriebenen Methode der Feuchtveraschung von Muskelgewebe gemessen. Im folgenden soll diese Methode kurz beschrieben werden.

Während des operativen Eingriffes wird vom Operateur das Gewebe entnommen (ca. 0,5 g). Es muß unbedingt frei von Fett und größeren Bindegewebsanteilen sein und sollte vorher, bei der Operation, nicht mit NaCl-getränkten Tüchern in Berührung kommen.

Sofort nach der Entnahme wird die Gewebsprobe von

+ INZOLEN (Köhler-Chemie)

500 ml dieser wässrigen Lösung enthalten: 24,97 mval K, 24,94 mval Mg, 0,12 mval Cu, 0,07 mval Zn, 0,04 mval Mn, 0,04 mval Co, 25,60 mval Na.

Blut befreit und in ein Aluminiumschälchen, das sich in einer "feuchten Kammer" befindet, gelegt. Durch die Einwaage muß sowohl das Feucht-, als auch das Trockengewicht bestimmt werden (die Trocknung erfolgt bei 105°C in 3-4 Stunden). Die Genauigkeit der Wägung $\pm 0,3\text{ mg}$.

Nachdem eine Gewichtskonstanz erreicht ist, werden die Gewebeproben in einen langhalsigen Duranglaskolben gebracht und mit 2 ml konzentrierter Schwefelsäure verascht. Nach 10 min Erhitzen und anschließendem Abkühlen werden ca. 2 ml 30 %iges H_2O_2 zugegeben und erneut erhitzt, sodaß eine wasserklare Flüssigkeit entsteht. Nach dem Abkühlen wird auf 25 ml aufgefüllt, umgeschüttelt und wieder abgekühlt. Die Messung von Kalium und Natrium kann nun direkt aus dieser Lösung erfolgen. In diesem Falle wurde sie mit einem Beckman Flammenphotometer C durchgeführt.

Bei sämtlichen Messungen wurden Doppelbestimmungen durchgeführt, die Elektrolyt-Konzentrationen sind stets in mval/l bzw. vom Gewebe in g/100 g angegeben.

Aus den Messergebnissen wurden zunächst die Mittelwerte und die Standardabweichungen errechnet.

Infolge der kleinen Anzahl von Patienten war es nicht zulässig, die Irrtumswahrscheinlichkeit (p) nach dem Normalverteilungsgesetz (Gauss-Verteilung) zu berechnen, sondern es kam die Student-Verteilung oder t -Verteilung zur Anwendung, die mit wachsender Zahl der Patienten und damit der Freiheitsgrade (f) gegen die Normalverteilung konvergiert.

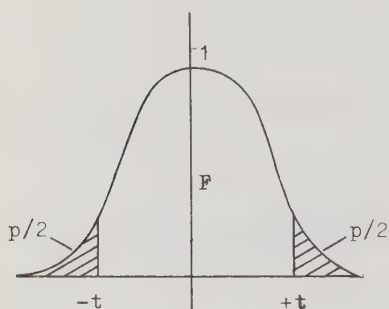


Abb. 1

Die Fläche unter der Student-Verteilungskurve (F) - Abb.1 - zwischen den Abszissenwerten $+t$ und $-t$ gibt die Wahrscheinlichkeit für den Unterschied zweier Stichproben, die restliche Fläche $1-F = p$ ist ein Maß für die Irrtumswahrscheinlichkeit.

Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,05$ (= 5 %) wurde der Unterschied zweier Stichproben als signifikant angesehen, bei einer höheren Irrtumswahrscheinlichkeit galt er als nicht signifikant (Kreysing 1965).

1) Standardabweichung

$$(STA)^2 = \frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}$$

$$\bar{x} = \frac{\sum x_i}{n} \quad : \quad \text{Mittelwert}$$

x_i : Einzelwert

n : Anzahl der Stichproben

2) Streuung der Differenz der Mittelwerte

$$(\sigma)^2 = \frac{(STA_1)^2 \cdot (n_1 - 1) + (STA_2)^2 \cdot (n_2 - 1)}{f}$$

$f = n_1 + n_2 - 2$: Freiheitsgrade

3) Prüfgröße t

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sigma} \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2}{n_1 + n_2}}$$

Die anfallenden Rechnungen wurden an einem Digitalrechner⁺ (Hewlett & Packard, Typ 2116 C) durchgeführt.

⁺An dieser Stelle sei dem Institut für Arbeitsphysiologie der TU - Direktor: Prof. Dr. med. W. Müller-Limmroth - für die freundliche Überlassung der Geräte gedankt.

IV. MESSERGEBNISSE

pH

Bei beiden Gruppen fällt der pH-Wert intra operationem gegenüber dem Ausgangswert signifikant ab ($p < 0,001$), steigt aber zum Ende der Beobachtungszeit wieder auf den Ausgangswert an (Abb. 2).

Standardbicarbonat

Auch hier wieder ein signifikanter Abfall der Werte bei-der Gruppen während der Operation, wobei die Werte der Gruppe II (Kalium-Lactat) stets höher liegen als die der Gruppe I (Kalium-Magnesium-Aspartat), 6 und 24 Stunden nach der Operation ist der Unterschied der Werte zwischen beiden Gruppen signifikant ($p < 0,015$ bzw. $p < 0,02$) (Abb. 3).

P_{CO_2}

Der P_{CO_2} -Wert fällt gegenüber dem Ausgangswert innerhalb beider Gruppen leicht ab. Intra operationem erfahren die Werte der Gruppe II einen höheren Anstieg als die der Gruppe I und liegen am Ende der Operation signifikant ($p < 0,05$) höher als diese. Die Werte der Gruppe I liegen bis zur 24. Stunde nach der Operation weiterhin signifikant unter denen der Gruppe II (6 Std.-Wert: $p < 0,03$, 24 Std.-Wert: $p < 0,0125$) (Abb. 4).

Magnesium im Serum

Hier ist der größte Unterschied zwischen beiden Gruppen zu erkennen. Nach der Gabe von Kalium-Magnesium-Aspartat steigt die Konzentration von Magnesium gegenüber dem Ausgangswert signifikant ($p < 0,001$) an. Obwohl die Werte der Gruppe I in den ersten sechs Stunden stark - und dann bis zur 24. Stunde nach der Operation etwas schwächer - abfallen, liegen sie dennoch deutlich (die Signifikanz des 6 Std.-Wertes: $p < 0,05$, des 24 Std.-Wertes: $p < 0,025$) über denen der Gruppe II. Die Magnesium-Konzentration der Gruppe II zeigt intra operationem nur einen unwesentlichen Anstieg, um nach 24 Stunden wieder annähernd auf den Ausgangswert abzufallen (Abb. 5).

Natrium im Serum

Während der Operation fällt die Natrium-Konzentration der Gruppe I signifikant ab ($p < 0,001$), einen weiteren geringen Abfall zeigt sie bis zur sechsten postoperativen Stunde und schließlich einen Anstieg bis zur 24. postoperativen Stunde. Die Natrium-Konzentration der Gruppe II zeigt keinen signifikanten Abfall während der Operation und bleibt vom Ende bis zur 24. Stunde nach der Operation annähernd konstant (Abb. 6).

Kalium im Serum

Die Kalium-Konzentration der Gruppe I steigt während der Operation signifikant an ($p < 0,015$), während die der Grup-

pe II fast auf gleichem Niveau bleibt, sodaß am Ende der Operation der Unterschied der Werte beider Gruppen signifikant verschieden ist ($p < 0,025$). Die Kalium-Konzentration der Gruppe II erreicht ihr Maximum erst sechs Stunden nach Operationsende und fällt dann, wie die der Gruppe I, bis zur 24. postoperativen Stunde wieder zum Ausgangswert ab (Abb. 7).

Kalium, Natrium und Magnesium im Harn

Im Harn wurden lediglich die Absolutwerte der Kalium-, Magnesium- und Natrium-Konzentration ermittelt.

Es besitzen also diese Werte keine 100 %ige Aussagekraft. In welcher Relation nun die Schwankungen der Konzentrationen zueinanderstehen, ist den Kurven in Abb. 8, 9 und 10 zu entnehmen. Sämtliche Werte beider Gruppen weisen keinerlei signifikante Unterschiede auf.

Kalium-, Magnesium- und Natrium-Konzentration im Gewebe
Die schon beschriebenen Elektrolyt-Konzentrationen verhalten sich nach der Behandlung mit Kalium-Magnesium-Aspartat bzw. mit Kalium-Lactat ähnlich. Außer der Natrium-Konzentration der Gruppe II, die signifikant ansteigt ($p < 0,02$), fallen sämtliche Werte beider Gruppen während der Operation ab, was den Kurven auf Abb. 11, 12 und 13 zu entnehmen ist. Der Kalium-Abfall im Gewebe ist sowohl bei Gruppe I, als auch bei Gruppe II signifikant (p in beiden Fällen $< 0,04$).

V. DISKUSSION

Die von Sebening und anderen Autoren beschriebene Erhöhung der Kalium-Konzentration im Muskelgewebe nach Gabe von Kalium-Magnesium-Aspartat kann mit dieser Arbeit nicht bestätigt werden.

Der Grund dafür, daß die in dieser Arbeit beschriebenen Untersuchungswerte der Muskulatur nur bedingt verwertbar sind, liegt scheinbar darin, daß die Muskeln unter dem Druck der Bauchhaken während des operativen Eingriffes ischämisch werden.

Nach den graphischen Darstellungen fallen die Werte für Kalium, Magnesium und Natrium in der Muskulatur nach Gabe von Kalium-Magnesium-Aspartat offensichtlich ab, wobei der Abfall der Kalium-Konzentration sowohl nach einer Infusion mit Kalium-Lactat, als auch mit Kalium-Magnesium-Aspartat signifikant ist ($p < 0,04$).

Sebening und Mitarbeiter stellten fest, daß die Kalium-Konzentration im Serum weder durch Kalium-Magnesium-Aspartat, noch durch Kalium-Lactat beeinflußt werden kann, was aus den Untersuchungen der vorliegenden Arbeit nicht hervorgeht. Die Ergebnisse für Kalium-Lactat intraoperativ haben die Untersuchungen von Sebening bestätigt, jedoch zeigen die Meßwerte der vorliegenden Arbeit, daß die Kalium-Konzentration im Serum in den ersten sechs postoperativen Stunden signifikant ansteigt. Die Serum-Kalium-Werte nach Gabe von Kalium-Magnesium-Aspartat steigen

bereits während der Operation signifikant an und fallen auch postoperativ nicht so schnell ab wie die Serum-Kalium-Werte der mit Kalium-Lactat behandelten Patienten.

Aufgrund der gleichzeitig durchgeführten Blutgasanalysen konnte bei den Patienten beider Gruppen zum Ende der Operation eine metabolische Azidose festgestellt werden, wobei auffällt, daß der CO_2 -Partialdruck beider Gruppen vom Ende bis zur 24. Stunde nach der Operation signifikant unterschiedliche Werte ergibt.

Die Standardbicarbonat-Werte zeigen zwischen den beiden Gruppen von der sechsten bis zur 24. Stunde nach der Operation einen signifikanten Unterschied. Sechs Stunden nach der Operation hat das Bicarbonat in der Kalium-Lactat-Gruppe (Gruppe II) den Ausgangswert wieder erreicht, wobei das Standardbicarbonat der Aspartat-Gruppe (Gruppe I) weiterhin unter dem Ausgangswert liegt.

Da zum Zeitpunkt "6 Std. post op." die Kalium-Werte zwischen beiden Gruppen keinerlei signifikanten Unterschied aufweisen, muß angenommen werden, daß das Kalium bei der Infusion von Kalium-Magnesium-Aspartat zur Pufferung der metabolischen Azidose herangezogen wird.

Der gesamte Kurvenverlauf des Serum-Kalium bei Gruppe I (Kalium-Magnesium-Aspartat) scheint nach der graphischen Darstellung dem Verlauf der, wenn auch geringen, metabolischen Azidose zu entsprechen. Bei nahezu unverändert tiefem CO_2 -Partialdruck bis 24 Stunden nach der Operation, besteht der Verdacht, daß die metabolische Azidose durch

eine respiratorische Alkalose auszugleichen versucht wird.

Die Serum-Magnesium-Werte der Aspartat-Gruppe (Gruppe I) lagen während der gesamten operativen und postoperativen Beobachtungszeit signifikant über denen der Kalium-Lactat-Gruppe (Gruppe II). Durch den signifikanten Anstieg der Magnesium-Konzentration bei der Gabe von Kalium-Magnesium-Aspartat kommt es zu einer Hypermagnesämie. Toxizitätsercheinungen wie Muskelschwäche, Aufhebung der tiefen Sehnenreflexe, Somnolenz, elektrokardiologische Veränderungen usw., wie sie - nach Siegenthaler - bei einem Serum-Magnesium-Spiegel über 6 mval/l auftreten können, wurden bei keinem Patienten beobachtet. Vielmehr wurde der positive Effekt des Magnesiums, wie ihn z.B. Holtmeier beschreibt, ausgenutzt, wodurch sich die von anderen Autoren (Giebel, Kalmär, Struck, Sebening, Lämmle u.a.) beschriebene bessere postoperative Wirkung des Kalium-Magnesium-Aspartates erklären ließe.

Bei den Untersuchungen der vorliegenden Arbeit wurde das K-DL-asparaginat verwendet. Aufgrund der Untersuchungen von Nakahara haben die D- und L-Form des Asparaginsats verschiedene Wirkungen auf die Zelle:

- 1) Die D-Form stimuliert den Zellstoffwechsel.
- 2) Die L-Form besitzt eine Funktion im Ionentransport der Zellmembran.

Daher ist es wünschenswert, daß - sobald eine Kalium-

Substitution durchgeführt werden muß - diese nur in Verbindung mit einem Aspartat geschieht, sowie einer gleichzeitigen Pufferung der Infusionslösung, damit das Kalium wirklich zur Verfügung steht.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Weder durch Kalium-Magnesium-Aspartat (INZELON bei einer Dosierung von 500 ml intra- und 1000 ml post op.), noch durch Kalium-Lactat (50 mval intra- und 100 mval post op.) läßt sich während des operativen Eingriffes die Kalium- und Magnesium-Konzentration im Gewebe aufrechterhalten.

Die Magnesium-Konzentration steigt bei der Aspartat-Gruppe signifikant höher an als bei der Kalium-Lactat-Gruppe. Nach Gabe von Kalium-Magnesium-Aspartat steigen die Serum-Kalium-Werte bereits während der Operation signifikant an, wobei sie im Gegensatz dazu nach Gabe von Kalium-Lactat erst in den ersten sechs postoperativen Stunden signifikant ansteigen.

Signifikante Unterschiede werden auch bei den Standardbicarbonat- und P_{CO_2} -Werten gefunden. Die Patienten der Aspartat-Gruppe verbleiben bis 24 Stunden nach der Operation in einer metabolischen Azidose, während die Patienten der Kalium-Lactat-Gruppe sechs Stunden nach Operationsende annähernd normale Standardbicarbonat- und P_{CO_2} -Werte zeigen.

VII. TABELLEN UND GRAPHISCHE DARSTELLUNGEN

I. : Werte 18 Stunden prae op.

II. : Werte bei Op.-Anfang

III. : Werte bei Op.-Ende

IV. : Werte 6 Stunden post op.

V. : Werte 24 Stunden post op.

MW : Mittelwert

MQF : mittlerer quadratischer Fehler (%)

STA : Standardabweichung (%)

n : Zahl der Messungen

Im Serum und Harn sind die Konzentrationen in mval/l,
im Gewebe in g/100 g gemessen.

pH

I.		II.		III.		IV.		V.		
7,40	7,40	7,45	7,42	7,35	7,33	7,37	7,40	7,42	7,42	MW
0,4	0,4	0,5	0,7	0,8	1,1	0,8	0,6	0,6	0,4	STA
0,1	0,2	0,2	0,3	0,3	0,5	0,3	0,3	0,2	0,2	MQF
10	5	10	5	10	5	10	5	10	5	n

P_{CO_2}

I.		II.		III.		IV.		V.		
36,4	38,2	32,0	35,5	32,8	39,4	33,3	40,9	33,4	40,8	MW
11,0	5,1	13,0	13,5	15,9	15,7	18,1	19,2	10,6	19,3	STA
3,7	2,5	4,3	6,8	5,3	7,8	6,0	9,6	3,5	9,7	MQF
10	5	10	5	10	5	10	5	10	5	n

Stand. bic.

I.		II.		III.		IV.		V.		
23,5	24,0	23,9	24,6	19,4	21,1	20,6	25,4	23,2	25,5	MW
9,5	4,2	9,0	5,4	11,1	6,3	17,9	5,8	8,1	7,2	STA
3,2	2,1	3,0	2,7	3,7	3,1	6,0	2,9	2,7	3,6	MQF
10	5	10	5	10	5	10	5	10	5	n

Magnesium im Serum

I.		II.		III.		IV.		V.		
1,90	1,65	2,03	1,72	3,73	1,90	3,04	1,81	2,59	1,78	MW
7,4	17,7	8,2	17,5	24,9	10,9	28,0	13,1	18,4	18,6	STA
2,5	8,9	2,7	8,8	8,3	5,4	9,3	6,5	6,1	9,3	MQF
10	5	10	5	10	5	10	5	10	5	n

Natrium im Serum

I.		II.		III.		IV.		V.		
137,0	137,6	137,6	135,4	131,6	133,2	130,8	133,4	134,5	134,6	MW
2,2	1,3	1,8	2,8	3,2	1,7	3,2	1,5	1,0	2,6	STA
0,7	0,6	0,6	1,4	1,1	0,9	1,1	0,7	0,3	1,3	MQF
10	5	10	5	10	5	10	5	10	5	n

Kalium im Serum

I.		II.		III.		IV.		V.		
4,26	4,16	4,09	3,96	4,54	4,00	4,49	4,46	4,37	4,14	MW
4,8	5,4	8,5	5,9	8,9	6,5	7,4	6,9	7,9	7,10	STA
1,6	2,7	2,8	2,9	3,0	3,3	2,5	3,4	2,6	3,5	MQF
10	5	10	5	10	5	10	5	10	5	n

Magnesium im Harn

I.		II.		III.		IV.		V.		
6,08	4,42	7,18	6,58	7,60	4,98	9,03	4,98	7,05	6,04	MW
49,0	37,8	55,3	49,7	51,5	53,2	53,3	63,3	32,9	63,5	STA
10,3	18,9	18,4	24,8	17,2	26,6	17,8	31,7	11,0	31,7	MQF
10	5	10	5	10	5	10	5	10	5	n

Natrium im Harn

I.		II.		III.		IV.		V.		
20,7	28,2	16,7	20,8	15,5	21,8	16,0	24,4	11,1	11,0	MW
25,4	10,6	38,6	17,0	30,0	16,5	28,6	28,9	40,2	36,4	STA
8,5	5,3	12,9	8,5	10,0	8,3	9,5	14,5	13,4	18,2	MQF
10	5	10	5	10	5	10	5	10	5	n

Kalium im Harn

I.		II.		III.		IV.		V.		
6,03	6,02	3,5	4,18	2,3	3,9	5,1	5,8	3,5	2,2	MW
32,7	16,9	57,9	36,0	34,8	27,3	48,6	75,6	62,0	32,2	STA
10,9	8,4	19,3	18,0	11,6	13,7	16,2	37,8	20,7	16,1	MQF
10	5	10	5	10	5	10	5	10	5	n

Magnesium im Gewebe

II.		III.		
0,0198	0,0179	0,0174	0,0162	MW
23,8	10,3	12,7	8,8	STA (%)
7,9	5,1	4,2	4,4	MQF (%)
10	5	10	5	n

Natrium im Gewebe

II.		III.		
0,0865	0,0675	0,0828	0,0848	MW
23,2	14,7	23,6	13,0	STA (%)
7,7	7,3	7,9	6,5	MQF (%)
10	5	10	5	n

Kalium im Gewebe

II.		III.		
0,1984	0,2058	0,1648	0,1685	MW
12,4	11,2	24,9	18,8	STA (%)
4,1	5,6	8,3	9,4	MQF (%)
10	5	10	5	n

STREUUNG DER DIFFERENZ DER MITTELWERTE (σ)PROFGRÖSSE tSIGNIFIKANZEN

prae-/post op. - Gruppe I

f = 18

	$\Delta \bar{x}$	σ	t	
pH	0,099	0,0509	4,3497	p < 0,001
Stand.bic.	4,5	2,1615	4,6551	p < 0,001
P _{CO₂}	0,85	4,7277	0,4020	
Mg/Serum	1,7	0,6680	5,6904	p < 0,001
Na/Serum	6,0	3,4118	3,9322	p < 0,001
K /Serum	0,45	0,3785	2,7194	p < 0,15
Mg/Gewebe	0,0024	0,0036	1,500	
Na/Gewebe	0,0037	0,1420	0,0584	
K /Gewebe	0,0336	0,0338	2,2218	p < 0,04

STREUUNG DER DIFFERENZ DER MITTELWERTE (σ)PROFGRÖSSE tSIGNIFIKANZEN

prae-/post op. - Gruppe II

f = 8

	$\Delta \bar{x}$	σ	t	
pH	0,094	0,0648	2,2932	p < 0,05
Stand.bic.	3,5	1,3190	4,1955	p < 0,0225
P _{CO₂}	3,9	5,5289	1,1152	
Mg/Serum	0,182	0,2582	1,11	
Na/Serum	2,2	3,1302	1,1112	
K /Serum	0,04	0,2473	0,2555	
Mg/Gewebe	0,0017	0,0016	1,6875	
Na/Gewebe	0,0137	0,0104	2,6346	p < 0,02
K /Gewebe	0,0373	0,0276	2,1376	p < 0,04

STREUUNG DER DIFFERENZ DER MITTELWERTE (σ)PROFGRÖSSE tSIGNIFIKANZEN

Op.-Ende - Gruppe I / Gruppe II f = 13

	$\Delta \bar{x}$	σ	t	
pH	0,022	0,067	0,600	
Stand.bic.	1,65	1,9416	1,5515	
P _{CO₂}	6,55	5,535	2,1604	p < 0,05
Mg/Serum	1,832	0,7821	4,2765	p < 0,001
Na/Serum	1,6	3,7043	0,7885	
K /Serum	0,54	0,3676	2,6819	p < 0,025
Mg/Gewebe	0,0012	0,0020	1,100	
Na/Gewebe	0,002	0,0173	0,2138	
K /Gewebe	0,0037	0,0374	0,1818	

STREUUNG DER DIFFERENZ DER MITTELWERTE (σ)

PROFGROSSE t

SIGNIFIKANZEN

6 Stunden post op. - Gruppe I/II $f = 13$

	$\Delta \bar{x}$	σ	t	
Stand.bic.	4,75	3,1741	2,732	$p < 0,015$
PCO_2	7,60	6,6338	2,091	$p < 0,03$
Mg/Serum	1,22	0,7213	3,09	$p < 0,005$

24 Stunden post op. - Gruppe I/II $f = 13$

	$\Delta \bar{x}$	σ	t	
Stand.bic.	2,30	1,8736	2,241	$p < 0,02$
PCO_2	7,35	5,2786	2,54	$p < 0,0125$
Mg/Serum	0,81	0,4377	3,378	$p < 0,0025$

Abb. 2: pH

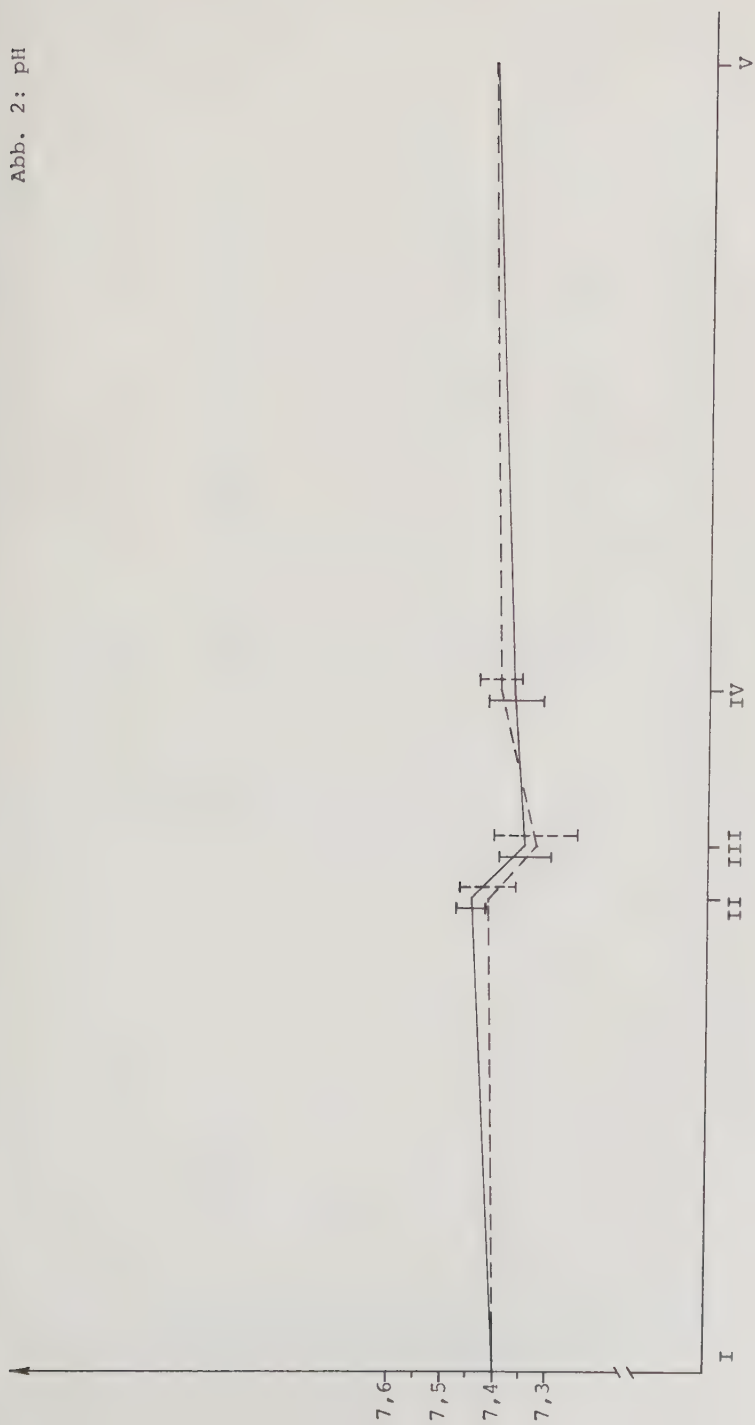


Abb. 3: Stand.bic.(mval/l)

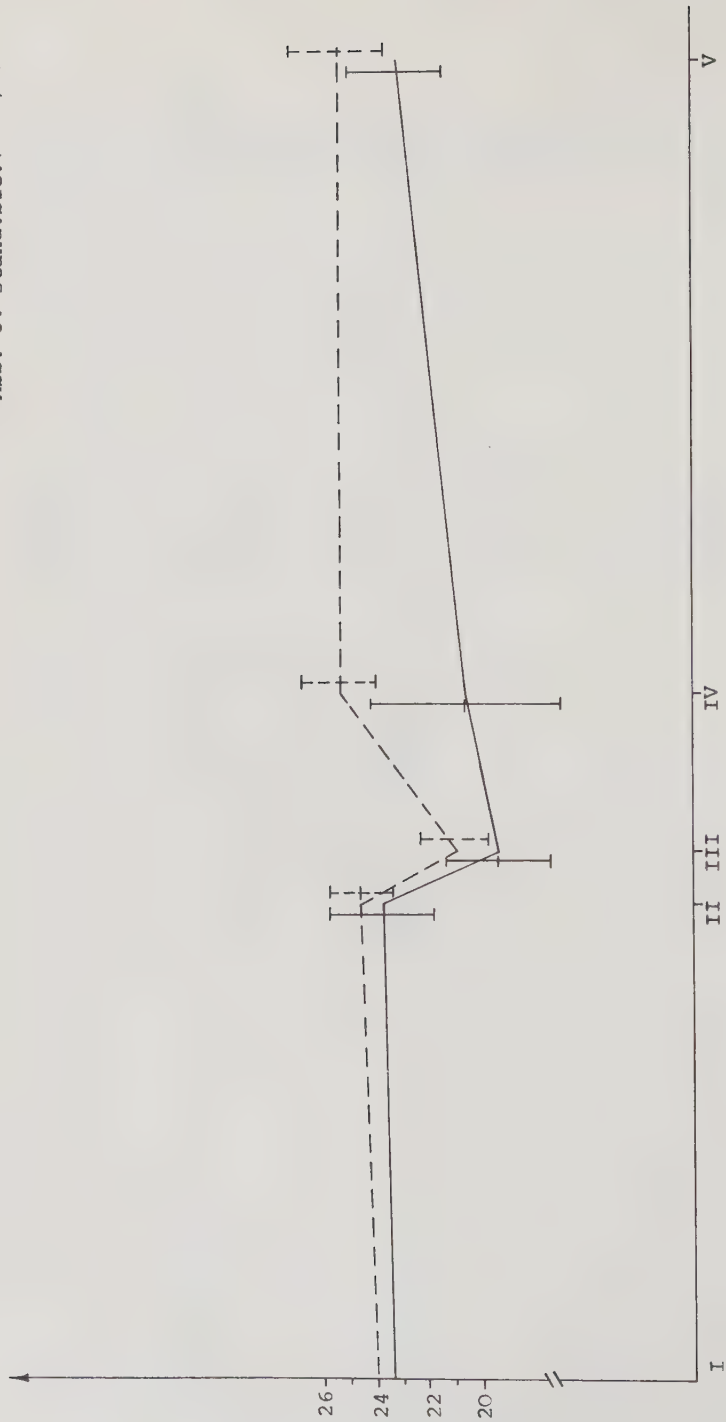


Abb. 4: P_{CO_2} (mm Hg)

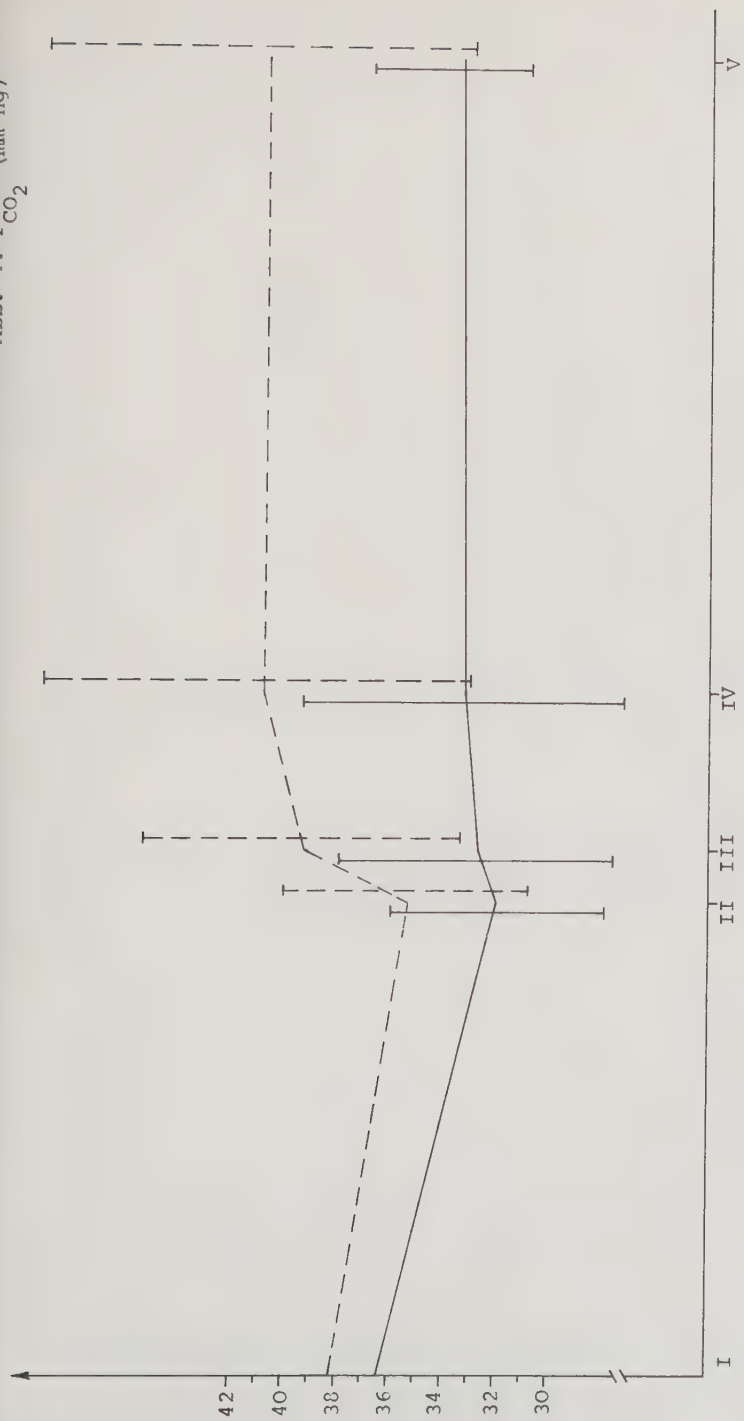


Abb. 5: Mg im Serum (mval/l)

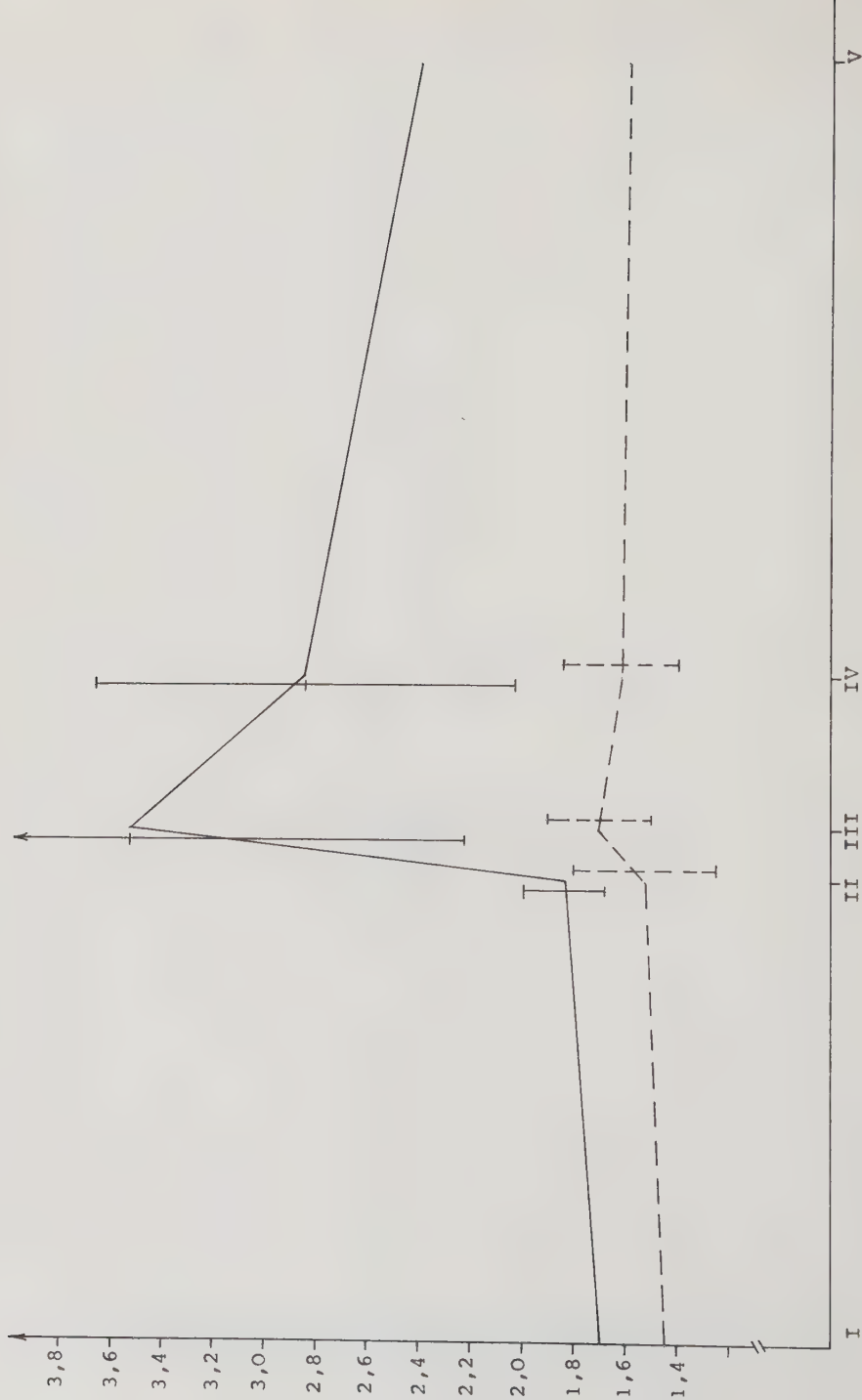


Abb. 6: Na im Serum (mval/l)

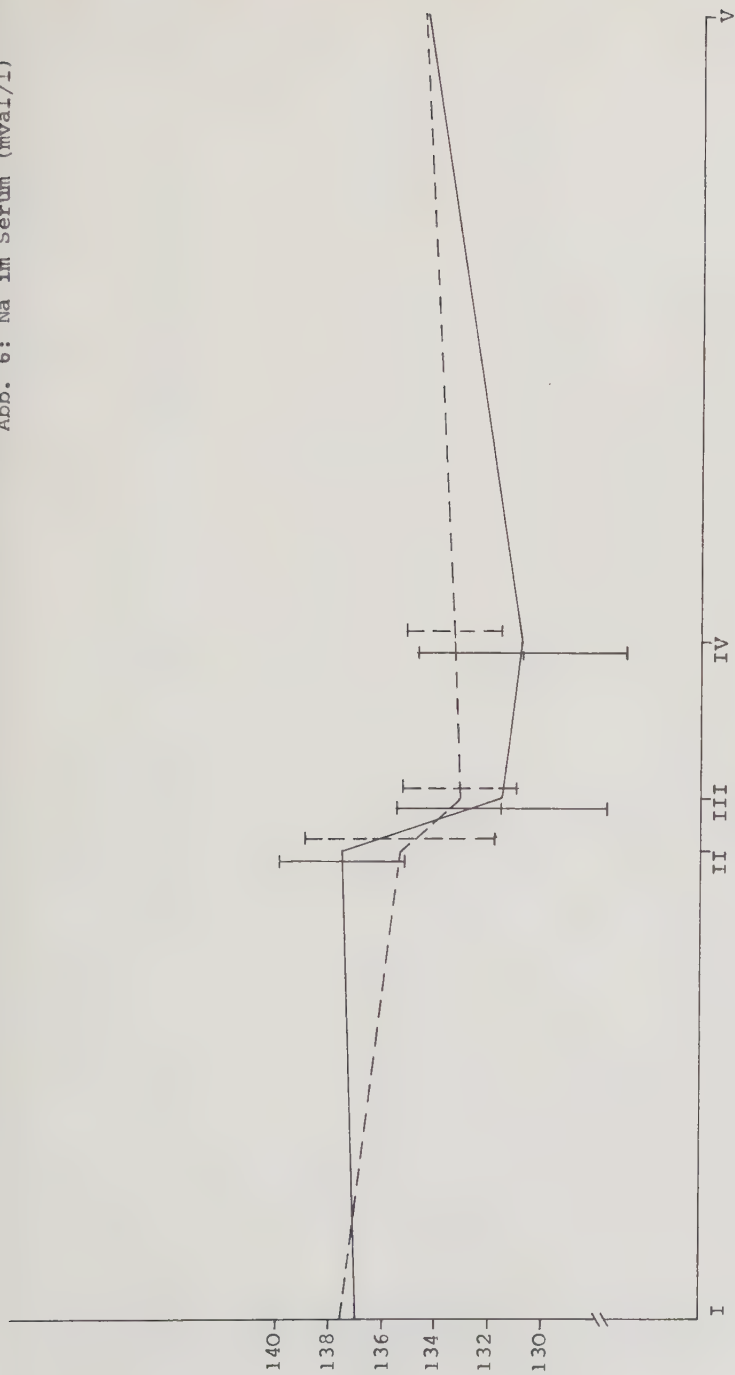


Abb. 7: K im Serum (mval/l)

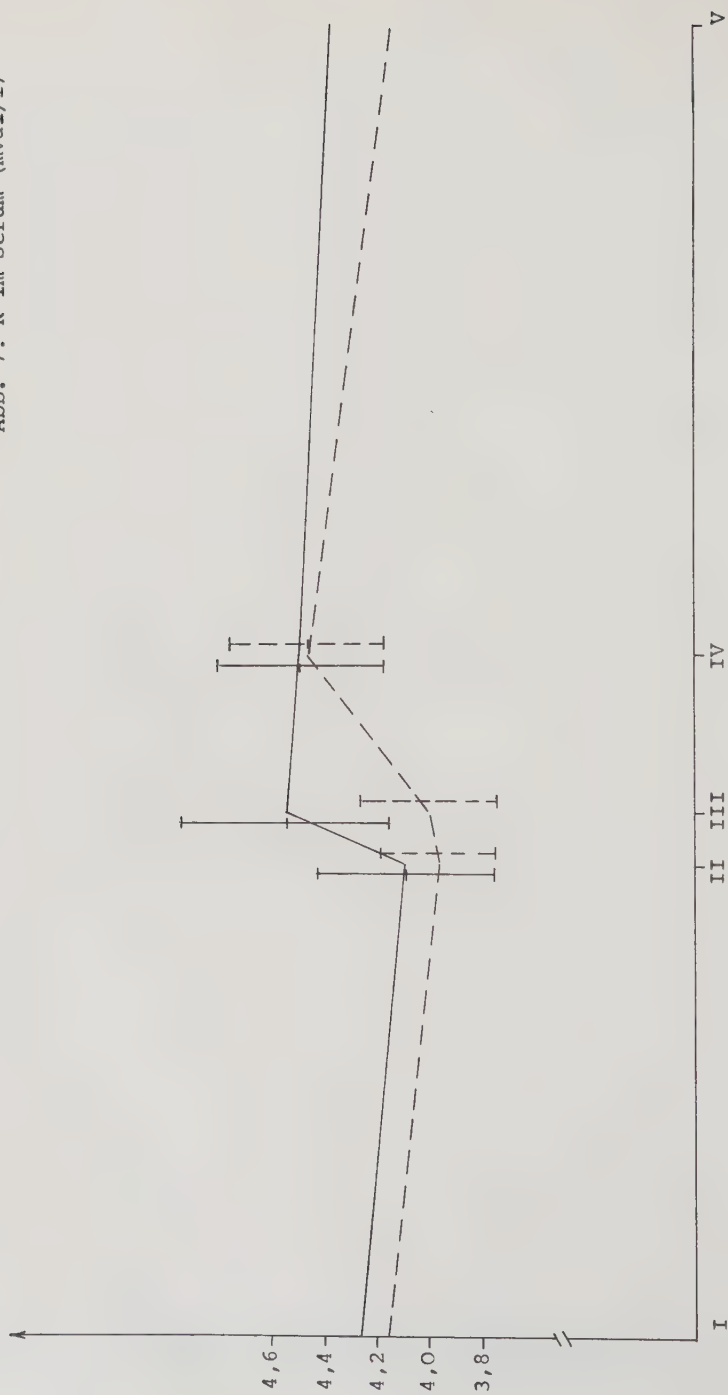


Abb. 8: Mg im Urin (mval/l)

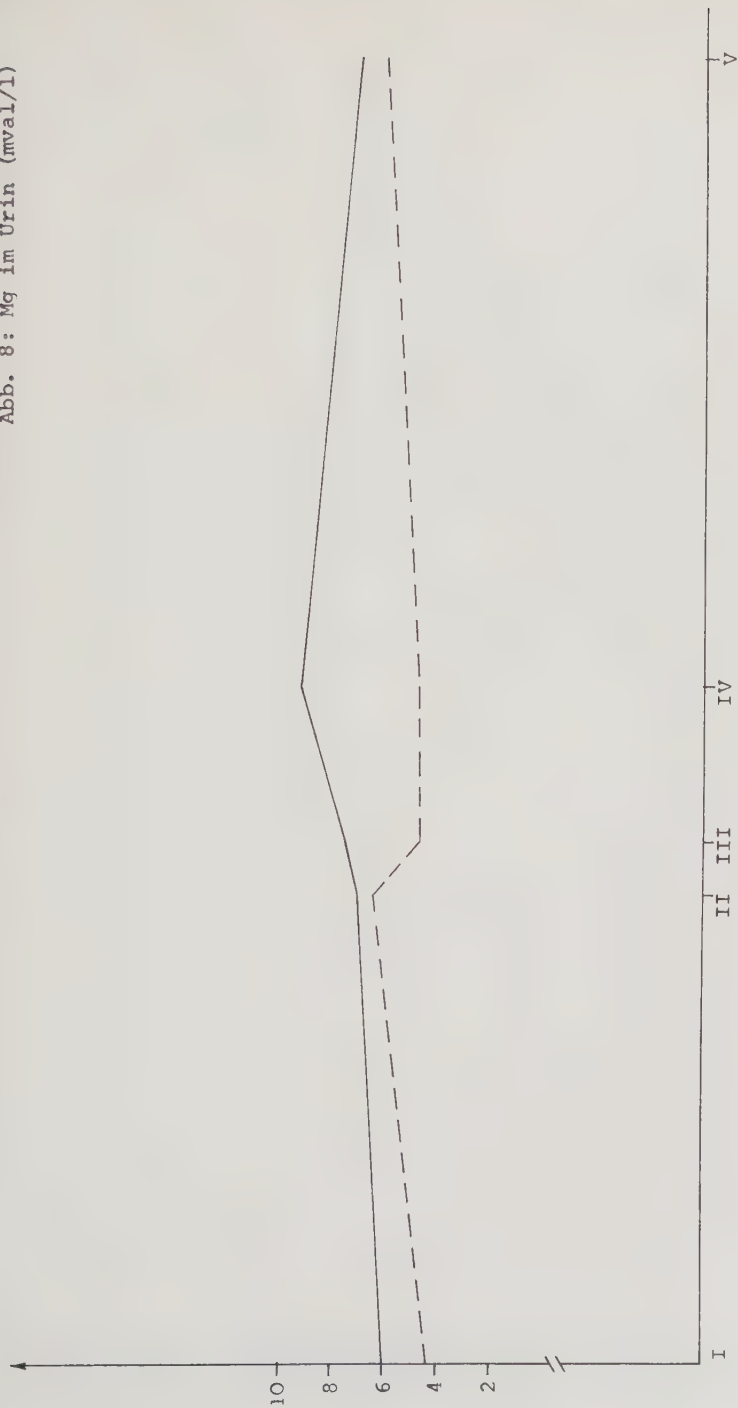
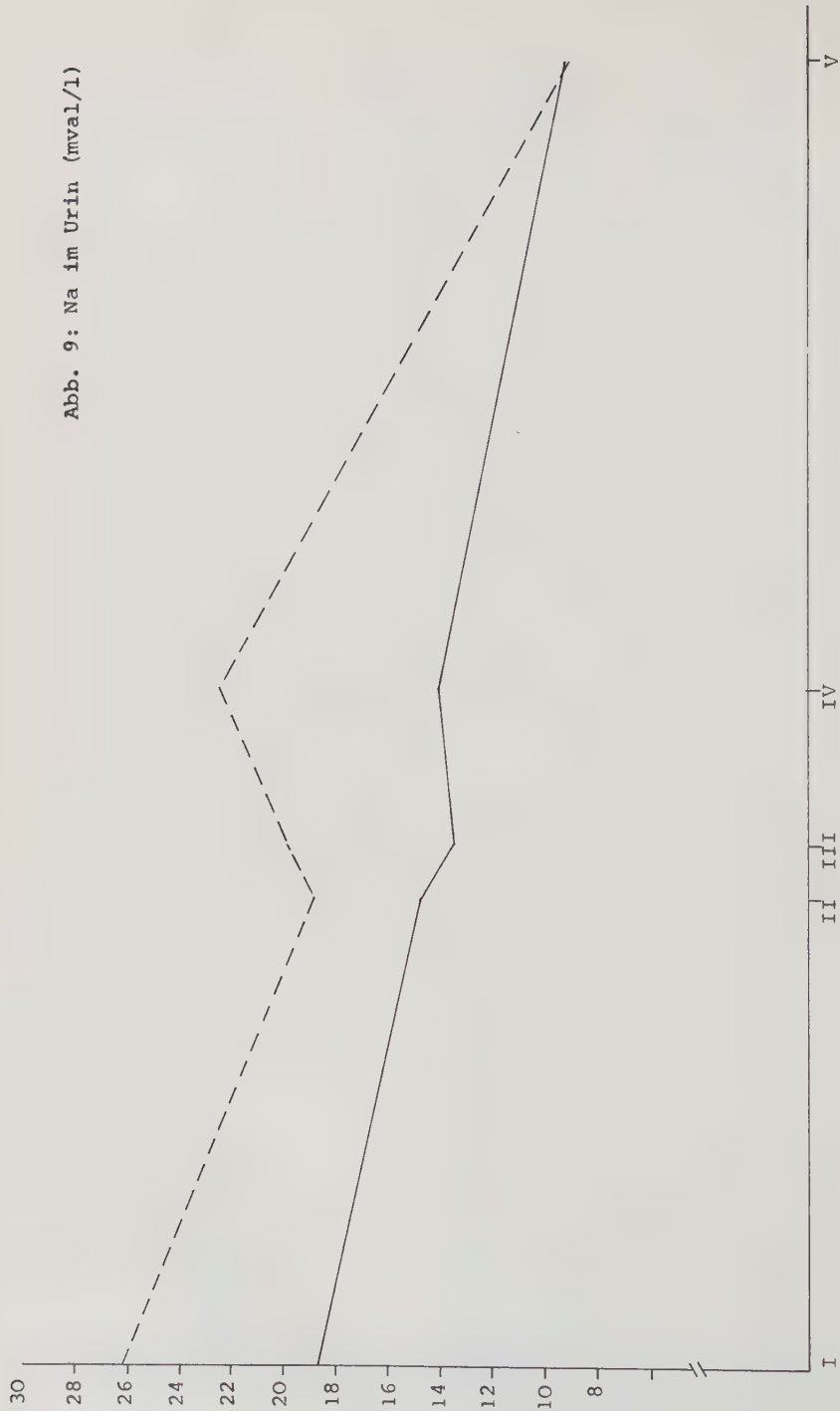


Abb. 9: Na im Urin (mval/l)



ADD. IO: K 1m 0111 (mval/L)

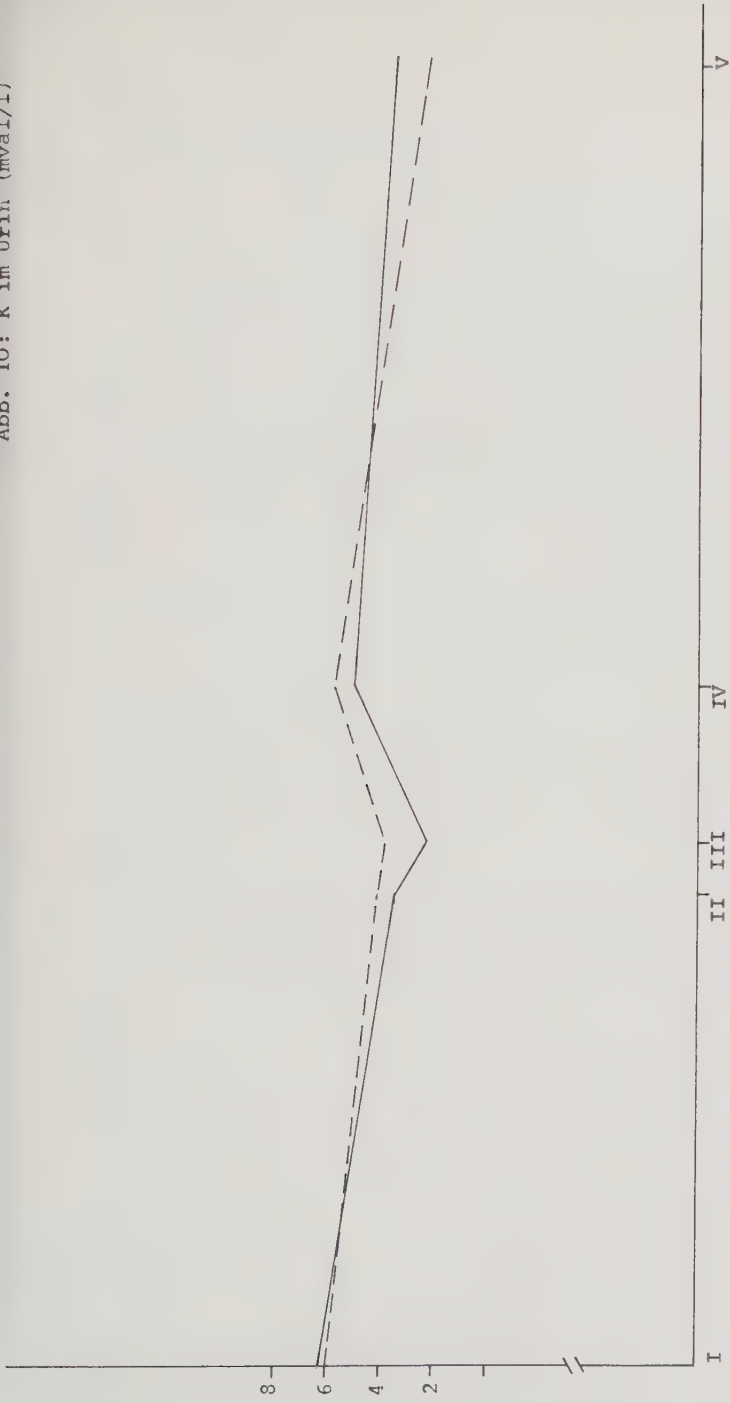


Abb. 11: Mg im Gewebe (g/100g)

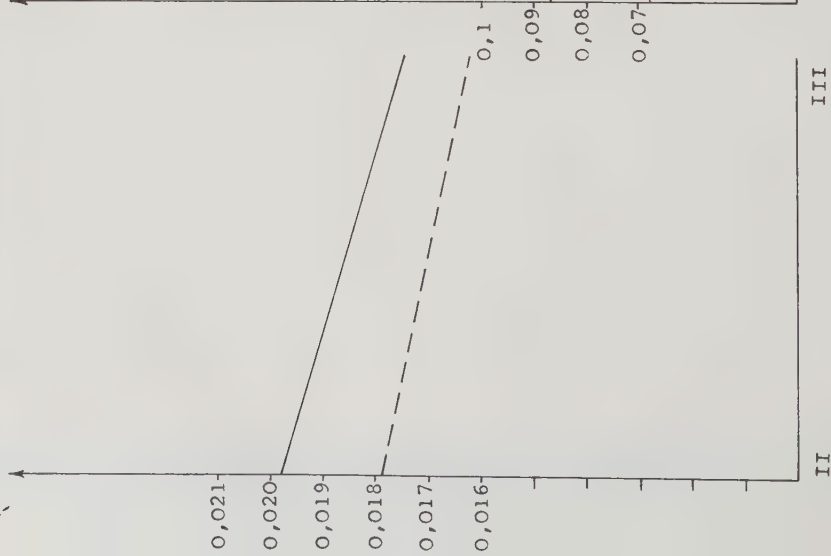


Abb. 12: Na im Gewebe (g/100g)

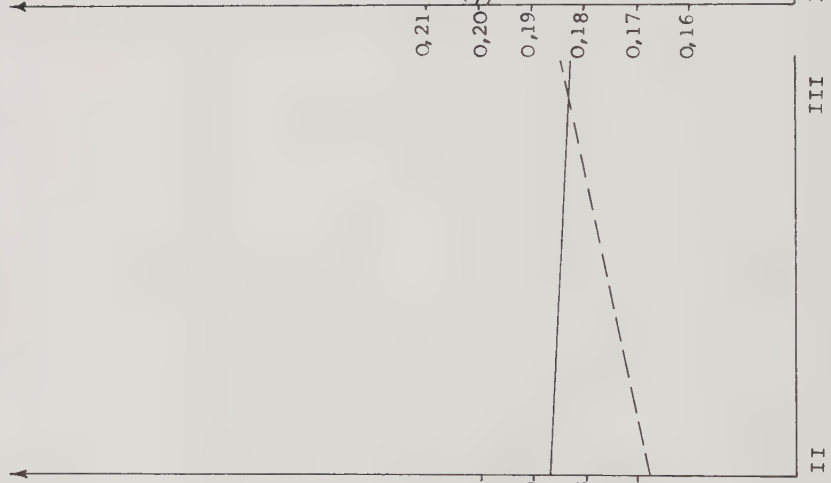
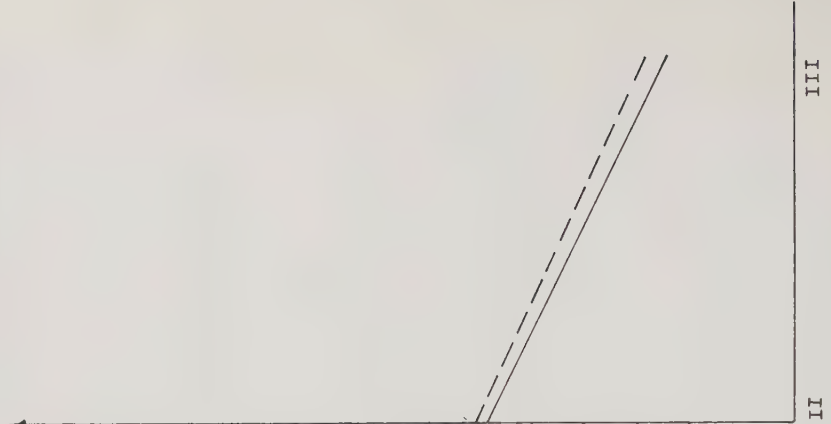


Abb. 13: K im Gewebe (g/100g)



VIII. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) BAJUSZ, E.:
Enhanced Healing of Myocardical Lesions and
Prevention of Congestive Heart Failure
Drug. Res. 19, 1830-1836 (1969)
- 2) BUBNOFF, v. M.:
Kolloquium über Kalium-Magnesium-Aspartat
Ärztliche Praxis, Sonderdruck, 22. Jg. Nr. 78 (1970)
Werk-Verlag München
- 3) DOCUMENTA GEIGY:
Wissenschaftliche Tabellen (1962)
- 4) DUDZIAK, R.:
Kalium-Magnesium-Aspartat
Kolloquium am 26. April 1969 in Düsseldorf
F.K. Schattauer Verlag
- 5) DUDZIAK, R. und DUMONT, G.:
Kalium-Magnesium-Aspartate in der postoperativen Phase
Aktuelle Chirurgie, Sonderdruck, Band 5, Heft 1,
Thieme Stuttgart (1970)
- 6) GROTHUESMANN, H.G.:
Neue Beobachtungen zur Verhütung postoperativer
Elektrolyt- und Stoffwechselentgleisungen
Med. Welt, (1965), 1866

- 7) HARALAMBIE, G. und KEUL, J.:
Normwert des Magnesiumspiegels im menschlichen Serum
Med. Klin. 64, (1969), Nr. 32
- 8) HERTZ, C.W. und SCHUMANN, K.:
Tagesschwankungen der arteriellen Blutgase
Klin. Wschr. 48. Jg., Heft 7, (1970)
- 9) HOLTMEIER, H.J.:
Das Magnesium-Mangelsyndrom
Kolloquium über Kalium-Magnesium-Aspartat,
Düsseldorf 1969
Schattauer-Verlag, Stuttgart 1970
- 10) JOTTING, G.:
Elektrolyttherapie nach gynäkologischen Operationen
Zentralblatt für Gynäkologie, Sonderdruck, 89. Jg.,
Heft 29, (1967), J. A. Barth-Verlag, Leipzig
- 11) KREYSING, E.:
Statistische Methoden und ihre Anwendung
Vandenhoeck und Ruprecht, Göttingen (1965)
- 12) KARLSON, P.:
Lehrbuch der Biochemie
Thieme, Stuttgart, (1967)
- 13) MC MENAMY, R.H.:
J. clin. Invest., 39, 1675, 1688, (1960)

- 14) NAKAHARA, M.:
Die Effekte von Kalium-Magnesium-Asparaginat
auf die zelluläre Erschöpfung der Skelettmuskulatur und ihr Mechanismus
Arzn. Forschg., 14, 1191, (1964)
- 15) NIEPER, A.H. und BLUMBERGER, K.:
Experimentelle Grundlagen und klinische Anwendung
von Elektrolytschlepperverbindungen
Arztl. Forschg., 15, I/125 (1961), 15, I/305 (1961),
15, I/507 (1961), 15, I/510 (1961)
- 16) NIEPER, H.A. und BLUMBERGER, K.:
Elektrolyt-Schlepper in Experiment, Labor und Klinik
Med. Welt, (1962), 966
- 17) OLLENDIEK, H.:
Untersuchungen über die Wirkung von Elektrolytschleppern bei operierten Patienten
Med. Welt, (1965), 1866
- 18) RUHSTRAT, K., MARCSEK, M. und BIERSTEDT, P.:
Über die Wirkung von Kalium-Magnesium-DL-Asparaginat
auf Thrombozytenfunktion und Blutgerinnung
Arzneim. Forschg., 19, (1969), 1566
- 19) SEBENING, F., STRUCK, E. und REYMAN, B.:
Kalium-Substitution durch Kalium-Lactat oder Asparaginat
bei Operationen mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine
Drug. Res. 18, 347-350, (1968)

- 20) SIEGENTHALER, W.:
Wasser- und Elektrolythaushalt
Lehrbuch der Pathophysiologie,
Thieme, Stuttgart (1973)
- 21) SIMMONS, D.H. und AVEDON, M.:
Acid-base alterations and plasma potassium
concentration
16. 12. 58
- 22) SIMON, K.H.:
Magnesium, (1964)
- 23) STAIB, I. und JUDT, W.:
Beitrag zur Elektrolytbestimmung im Gewebe
Zeitschr. für praktische Anästhesie und Wiederbe-
lebung, Sonderdruck, 3. Jg., Heft 5,
Thieme, Stuttgart, (1968)
- 24) STAIB, I. und KRETZSCHMAR, M.:
Messung der Elektrolytkonzentration in verschiedenen
Gewebearten der Ratte nach Verabreichung von Kalium-
Magnesium-Asparaginat
Drug. Res. 18, 342-347, (1968)
- 25) STRUCK, E., MEISNER, H., REYMAN, B.,
SCHMITT-HABELMANN, P. und SEBENING, F.:
Störungen des Elektrolytstoffwechsels durch
extrakorporale Zirkulation und deren Behandlung
Drug. Res. 19, 113-115, (1969)

Mein Dank gilt

dem Betreuer dieser Arbeit, Herrn Dr. med. Hans-Jürgen Stiebler für seine Unterstützung, seine wertvollen Anregungen und seine Kritik;

Herrn Prof. Dr. med. Josef Zander für die freundliche Überlassung des Themas;

Herrn Dr. rer.nat. Ernst Moser für seine unermüdliche Hilfe bei den statistischen Auswertungen dieser Arbeit

und Herrn Dipl.-Chem. Jung für seine Hilfe bei den Laborarbeiten.

LEBENS LAUF

Name: Wolfgang Michalski

Geburtstag: 12. 7. 1944

Geburtsort: München

Eltern: Carl Michalski, Kapellmeister
Elisabeth Michalski, geb. Lutz

Schulen: 1951 - 1955 Volksschule
1955 - 1966 Humanistisches Gymnasium
1966 Reifeprüfung Descartes-Gymnasium
Neuburg a.d. Donau

Studium: Immatrikulation im Wintersemester 1966/67 an
Ludwig-Maximilians-Universität in München für
Humanmedizin
Sommer 1967 Vorphysikum
Herbst 1969 Physikum
Herbst 1972 Staatsexamen

